12

UEBER DIE
ENTWICKLUNG UND DAS WACHSTUM
DES
HAUTCARCINOMS.

INAUGURAL-DISSERTATION
VERFASST UND DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
VORGELEGT VON

BERNHARD GUTMANN
AUS
NIEDERWERRN.

WÜRZBURG.
C. J. BECKER'S UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI.
1902.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr **Geheimrat Prof. Dr. v. Rindfleisch.**

Meinen

Teuren Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Wohl keine zweite Frage auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie hat in der Litteratur der letzten Decennien so lebhafte Erörterungen und Diskussionen hervorgerufen als die nach der Aetiologie, Entwicklung und dem Wachstum des Carcinoms. Trotzdem gehen die Meinungen der verschiedenen Autoren auch heute noch weit auseinander und die endgültige Entscheidung vorliegender Fragen wird wohl der weiteren Forschung vorbehalten bleiben. Bekanntlich entsteht das Carcinom der äusseren Haut, der Schleimhaut und der Drüsen nach den hauptsächlich durch die Untersuchungen von *Thiersch* und *Waldeyer* begründeten Anschauungen durch ein Tiefenwachstum des Epithels, das in das Bindegewebe eindringt. Den Grund hiefür sucht *Thiersch* gewissermassen in einer Schwäche und Atrophie des Bindegewebes, in welches das an sich schon energischere Epithel vordringe. Andererseits möchte man dem letzteren eine erhöhte Proliferationsfähigkeit zuschreiben, durch welche jene atypische Wucherung bedingt wird. Hierher gehören *Hansemann*'s Bestrebungen, aus den von ihm zuerst im Carcinom beschriebenen und von ihm als charakteristisch für

dasselbe aufgefassten assymetrischen Kernteilungsfiguren eine Entdifferenzierung der Epithelzellen und damit eine verstärkte Wachstumsenergie derselben abzuleiten. *Hauser* glaubt, dass beide Modifikationen, sowohl die des Epithels wie des Bindegewebes, gleichzeitig bei der Entstehung des Carcinoms in Wirksamkeit treten könnten.

Die Diskussion über diese verschiedenen Möglichkeiten wird zur Zeit wesentlich beeinflusst durch die ätiologischen Forschungen, welche die Auffindung von Mikroorganismen als Ursache des Carcinoms zum Ziele haben. Von diesen Untersuchungen sind indes jene Fragen nicht zu trennen; denn da das Carcinom sich von anderen infektiösen Neubildungen dadurch unterscheidet, dass es nicht aus jedem von den Mikroorganismen befallenen Gewebe, sondern nur aus dem Epithel hervorgeht, das in die Tiefe wuchert, so bleibt die Frage bestehen, ob der Mikroorganismus nur die Epithelzellen zur Wachstumsenergie anregt oder das Bindegewebe so schädigt, dass es im Sinne von *Thiersch* widerstandsunfähig wird, oder ob beides möglich ist. Jedenfalls sehen wir aus den bisherigen Erwägungen, dass selbst mit der Auffindung eines Parasiten die Carcinomfrage noch nicht gelöst sein würde und noch weiterer insbesondere biologischer Studien bedürfte.

Während nun die Histogenese des Carcinoms insoweit klar war, als man annahm, dass das Epithel kontinuierlich in das Bindegewebe hineinwachse und sich in ihm ausbreite, kam *Ribbert* bei der Untersuchung von 6 beginnenden Plattenepithelkrebsen

zu ganz neuen Resultaten. Er machte die Beobachtung, dass es im Bindegewebe nicht nur zu einer einfachen zelligen Infiltration, sondern vielmehr zu lebhaften Proliferationsvorgängen kommt, welche dicht unterhalb des Epithels zur Bildung einer neuen gefässhaltigen Schicht kern- und zellenreichen jungen Gewebes führen und zweitens, dass anfangs nicht immer eine deutliche Grenze zwischen dem Epithel und diesem jungen Bindegewebe vorhanden ist, so dass dadurch der Eindruck einer gegenseitigen Durchdringung und Durchwachsung der beiden Gewebsarten entsteht. Diese beiden Momente bilden nach *Ribbert* dte Grundbedingungen für die Entwicklung eines Krebses; sie solle nicht, wie man bisher mit *Thiersch* annahm, auf einem primären Tiefenwachstum des Epithels beruhen, sondern vielmehr dadurch zustande kommen, dass die Bindegewebszellen in die Epithelzapfen hineinwandern und hineinwuchern und die Zellen derselben auseinanderdrängen und isolieren. Von den so zwischen die Bestandteile des neugebildeten Bindegewebes gelangten Zellen gehe die ganze Krebsentwicklung aus, indem sie Alveolen bilden und strangförmig in das Bindegewebe hineinwachsen.

Diese Metastasierung normalen Epithels in das Bindegewebe herein genügt also nach *Ribbert* für die Entwicklung eines Krebses, indem derartig verlagertes Epithel nach seiner Auffassung ohne wesentliche Veränderungen seiner biologischen Eigenschaften nicht zu Grunde gehen brauche, sondern nur eine andere Wachstumsrichtung erhalten müsse, welche durch die Richtung der geringsten Widerstände

vorgezeichnet sei. Den von anderen Beobachtern konstatierten direkten Zusammenhang der krebsigen Wucherung mit dem Oberflächenepithel betrachtet *Ribbert* nicht als Beweis eines Tiefenwachstums des letzteren, sondern nur als eine sekundäre Erscheinung, bedingt durch eine sekundäre Verschmelzung der in der Tiefe aus einer primären Metastasierung des Epithels hervorgegangenen Krebskörper mit den Retezellen.

Auch nach *Liebert*'s Untersuchungen kommen sekundäre Verschmelzungen von Carcinom mit normalem Deckepithel am Rande von Tumoren entschieden häufiger vor, als sie von anderer Seite bisher anerkannt worden sind. Dieselben spielen beim peripheren Wachstum des Carcinoms eine grosse, doch keineswegs ausschliessliche Rolle. Bei 60 Hautcarcinomen konnte nur in der Hälfte der Fälle dieser sekundären Vereinigung der Epithelzapfen mit dem Deckepithel eine erhebliche Bedeutung zugeschrieben werden. In anderen Fällen handelte es sich zweifellos um peripheres Wachstum des Krebses durch von einander unabhängige multiple Tiefemwucherungen.

In einer weiteren Ausführung weist *Kibbert* darauf hin, dass im Anschluss an Lupus sich nicht selten Krebs entwickelt. Diese Thatsache erklärt er damit, dass gerade beim Lupus durch das subepithelial sich entwickelnde Granulationsgewebe die Epithelleisten zum Teil gedehnt, zum Teil durch Eindringen des Bindegewebes zerlegt werden, um so eine Verlagerung von Epithel in das Bindegewebe hinein erfolgt; analog sollen auch andere Krebse

sich nicht selten wahrscheinlich auf tuberkulöser Basis entwickeln. In einer Anzahl von zum Teil jüngeren Plattenepithelkrebsen von verschiedenen Organen konnte *Ribbert* deutlich Tuberkel nachweisen.

Gegen die von *Ribbert* aufgestellte Theorie wandte sich zunächst *Hauser,* welcher nachwies, dass eine primäre subepitheliale Bindegewebswucherung in nicht seltenen Fällen sowohl am Anfang als auch beim weiteren Wachstum des Krebses vollständig fehlen kann. Ferner folgerte er aus der Thatsache, dass z. B. bei Cylinderepithelkrebsen krebsig entartete Drüsenschläuche selbständig und geschlossen die Muscularis mucosae durchbrechen und in die Submucosa eindringen, dass es sich hiebei niemals um eine passive Dehnung der Drüsenschläuche durch wucherndes Bindegewebe handelt, wie dies *Ribbert* für die am Rande von Hautkrebsen zu beobachtenden verlängerten Retezapfen annimmt, sondern lediglich um ein aktives Tiefenwachstum des Drüsenepithels. Die Krebsentwicklung kann daher nach *Hauser* nur auf einer fundamentalen Aenderung der biologischen Eigenschaften der Epithelzelle beruhen.

In einer weiteren Besprechung über die Entstehung der Geschwülste im allgemeinen glaubt *Ribbert* aus der Thatsache, dass in seltenen Fällen im Anschluss an die Exstirpation gutartiger epithelialer Tumoren, nämlich von Ovarialcysten, Krebsentwicklung in der Bauchhöhle oder in der Narbe beobachtet wurde, den Schluss ziehen zu dürfen, dass auch Epithelien aus normalen Geweben, wenn

sie in gleicher Weise abgesprengt und metastasiert werden, einer analogen Wucherung fähig sind, also Carcinome erzeugen können. Auch hier legt *Ribbert* für die Entstehung des Krebses besonderes Gewicht auf die primäre subepitheliale Bindegewebswucherung: „Das Carcinom bildet sich aus Zellen, welche durch eine in die Epidermis, in das Schleimhautepithel, in die Drüsen vordringende Bindegewebswucherung abgetrennt und in das Bindegewebe verlagert werden.“

Dem entgegen hält *Hauser* an einer ausgesprochenen spezifischen krebsigen Entartung des Epithels fest; dem Tiefenwachstum desselben mag immerhin eine Zerlegung durch wucherndes Bindegewebe vorausgegangen sein; doch ist letztere von untergeordneter Bedeutung, da ohne die spezifische Entartung des Epithels keine krebsige Wucherung eingetreten wäre.

Nach *Biedermann* entstehen die Hautpapillome durch eine Wucherung der Papillen, durch welche die Epidermis gehoben wird. Ein Tiefenwachstum des Epithels findet hiebei, wie der Verlauf der Gefässe der Papillen zeigt, nicht statt; die Verlängerung der Reteleisten soll lediglich auf einer Dehnung derselben durch die wuchernden Papillen beruhen. Die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe ist bei den Papillomen eine scharfe; doch beobachtet man bisweilen an einzelnen Stellen eine Zerklüftung der Epithelleisten durch eindringende Bindegewebszellen, sowie in Folge der starken Dehnung eine Abtrennung der untersten Abschnitte der Epithelleisten. Es findet also gelegentlich eine

passive Verlagerung von Epithel in das Bindegewebe statt, wodurch sich die Neigung dieser Geschwülste zur krebsigen Entartung erklären lasse.

Zur weiteren Bekräftigung seiner Ansicht beschreibt *Hauser* einen Fall von Carcinom der Vulva, welches in der Zeit von 12 Jahren wiederholt Recidive gebildet hatte; zwischen dem vorletzten und letzten Recidiv waren fast 10 Jahre verflossen; beidemal war auch klinisch die Diagnose auf Carcinom gestellt worden. Das letzte Recidiv stellte eine etwa 1 1/2 cm messende Induration der Haut an der Schamlippe dar mit leichten oberflächlichen, weisslich belegten Ulcerationen. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich in dem verhärteten Bezirk eine höchst auffällige krebsige Entartung des Rete Malpighi und einzelner Haarbälge. Das entartete Epithel färbte sich auffallend dunkel, die Zellen erschienen weich, ohne Verhornung und zeichneten sich durch beträchtliche Vergrösserung der Kerne aus; sehr auffällig war das Auftreten zahlreicher gelappter Riesenkerne. Indirekte Kernteilungsfiguren fanden sich in dem entarteten Epithel in grosser Menge, so dass auf eine 1 mm lange Strecke eines entarteten Haarbalges beiläufig 2000 Mitosen geschätzt werden konnten. In der entzündlich infiltrierten Cutis war keine Spur von Krebsalveolen zu erkennen, gleichwohl hatte schon ein ausgesprochenes Tiefenwachstum stattgefunden, indem einige Retezapfen kolbige Auswüchse zeigten und sich deutlich in die Tiefe des Gewebes erstreckten. Die gleichzeitige Verdickung der Zapfen und Annäherung einiger bis an die Wurzel eines Haares

beweisen, dass ein aktives Tiefenwachstum derselben und nicht etwa eine passive Dehnung durch Wucherung der Papillen im Sinne *Ribbert's* stattgefunden hat. Irgend welche papilläre Erhebungen fehlten fast vollständig, die Oberfläche erschien an einzelnen Stellen eher etwas eingesunken. *Hauser* hält also daran fest, dass die Krebsentwicklung nur auf einer fundamentalen Aenderung der biologischen Eigenschaften der Epithelzelle beruhen könne, durch welche letztere grössere Selbständigkeit, ja fast parasitären Charakter erhalte.

Auch *Notthafft* bestreitet auf Grund von Untersuchungen, die er bei 3 Krebsen anstellte, die von *Ribbert* aufgestellte Theorie. Er weist mit Recht darauf hin, dass namentlich die nach *Ribbert* für die Entstehung des Carcinoms unbedingt erforderliche primäre entzündliche Bindegewebswucherung auch bei jungen Krebsen vollständig fehlen kann, und dass sie da, wo sie vorhanden sei, eine sekundäre Reaktion des Bindegewebes gegenüber den eindringenden Epithelzellen bedeute. Als Beweis hiefür dient unter anderem die Entwicklung von Metastasen, wo um die verschleppten Krebszellen die gleiche Bindegewebswucherung erfolgt. Endlich bestreitet *Notthaft*, dass die mitunter anzutreffende Combination des Krebses mit Tuberkulose der Ribbert'schen Theorie eine besondere Stütze verleihe, indem es doch bekannt sei, dass chronisch-entzündliche Prozesse aller Art Disposition zur Krebsentwicklung schaffen.

Von besonderem Interesse ist ein Fall von Paget'scher Krankheit, den *Karg* beschreibt. Derselbe

betrifft eine 54jährige Frau, welche seit 8 Jahren an einer von der Warze ausgehenden, nässenden Flechte der Mamma litt. Nach Amputation der Mamma erfolgte unter Hauttransplantation glatte Heilung, nach einem Jahr Recidiv an der Aussenseite der Narbe auf der Brusthaut und auf der transplantierten Haut selbst. Die mikroskopische Primärgeschwulst zeigte bei starker entzündlicher Infiltration und Neubildung des Bindegewebes eine Wucherung des Epithels, welches an vielen Stellen Zapfen in die Tiefe getrieben hatte. Von diesen war an einer Stelle bereits eine Abschnürung erfolgt, so dass ein typischer Krebsalveolus vorlag. Besonders charakteristisch war eine eigentümliche Entartung des Epithels, welche schon vor dem Tiefenwachstum zu beobachten war. Die Zellen erschienen gross, mit aufgehelltem, fein granuliertem Protoplasma, entbehrten eines Stachelsaumes und besassen einen grossen hyperchromatischen Kern. Es fanden sich alle möglichen Uebergänge von den normalen Epithelien zu diesen veränderten Zellen, so dass dieselben unmöglich, wie es von *Wickham* geschah, als Parasiten gedeutet werden können. *Karg* hält diese Veränderungen des Epithels für krebsiger Natur und für das erste Zeichen der beginnenden Carcinomwucherung im Epithel. Da diese Wucherung lange Zeit, an vielen Stellen dauernd auf das Epithel beschränkt bleiben kann, so schliesst *Karg* hieraus, dass es einen Epithelkrebs der Haut gebe, der sich nur in der Epidermis abspiele, bei

dem ein Durchbruch in das Bindegewebe überhaupt nicht oder nur an wenigen Stellen erfolge.

Das Recidiv zeigte bei der mikroskopischen Untersuchung durchaus die gleichen Verhältnisse wie die Primärgeschwulst; es handelte sich also um ein exquisites regionäres Recidiv *Thiersch*'s, welches wiederum auf einer krebsigen Primärerkrankung des ursprünglich normalen Epithels beruht.

Tillmanns sucht die ersten krankhaften Veränderungen bald im Epithel, bald im Blutgefäss-Bindegewebsapparat; er glaubt, dass eine Epithelverlagerung im Sinne *Ribbert*'s event. ein unterstützendes Moment für die Entstehung eines Krebses bilden könne, dass aber ein solcher niemals ohne eine fundamentale Aenderung der biologischen Eigenschaften der Epithelzellen zustande komme. Dagegen ist *Tillmann* der Meinung, dass die Carcinomzelle keine äusseren Merkmale besitze; auch die Unregelmässigkeit oder Reichlichkeit der Mitosen sollen für das Carcinom nicht charakteristisch sein. Die Existenz von Sporozoen in Carcinomen hält *Tillmann* nicht für erwiesen, indem die Natur der als solcher gedeuteten Zelleinschlüsse weder durch spezifische Färbemethoden noch durch biologische Beobachtung richtig festgestellt wäre.

Auch *Birch-Hirschfeld* hält die entzündliche Wucherung des Bindegewebes für eine sekundäre reaktive Erscheinung gegenüber dem in die Tiefe wuchernden Epithel. Er weist darauf hin, dass jede atypische Epithelwucherung an der Grenze von Granulationsgewebe ein beginnendes Carcinom darstellen würde, wenn die Isolierung der Epithelien

durch das in dieselben hineinwuchernde Bindegewebe genügen würde, die Krebsentwicklung einzuleiten. Auch er nimmt an, dass der Krebsentwicklung eine Aenderung der biologischen Eigenschaften der Zellen im Sinne degenerativer Neoplasie zu Grunde liege.

Ziegler und *Schmaus* stellen die Histogenese des Krebses ebenfalls im Sinne der Thiersch'schen Lehre dar. Beide Autoren verhalten sich auch ablehnend gegenüber der Deutung der bei Krebsen gefundenen Zelleinschlüsse als Parasiten.

Zahn steht ebenfalls auf dem Boden der Thiersch'schen Theorie; doch betont er mit Recht, dass es auch vom Endothel ausgehende Geschwülste gibt, welche einen den Epithelkrebsen durchaus ähnlichen Bau zeigen. Ein peripheres Wachstum des Carcinoms kann nach *Zahn* nicht nur durch Vermehrung der Geschwulstzellen selbst, sondern auch durch fortschreitende krebsige Entartung des angrenzenden bis dahin normalen Epithels stattfinden.

Lubarsch, obwohl kein Anhänger der Ribbert'schen Theorie, hält doch die in der Peripherie von Krebsen zu beobachten den sogenannten Übergangsbilder für nicht eindeutig, da nach den Untersuchungen *Ribbert's* auch eine sekundäre Verwachsung von krebsigen Wucherungen mit dem normalen Epithel stattfinden könne. Zur Untersuchung, ob letztere Erscheinung oder fortschreitende krebsige Epithelentartung vorliege, hält *Lubarsch* es für wichtig, ob das normale Epithel direkt an Krebsentwicklung angrenzt oder ob ein allmählicher Uebergang stattfindet; nur letztere Bilder könnten

im Sinne einer krebsigen Entartung ursprünglich normalen Epithels gedeutet werden.

Nach *Hansemann* muss die Entstehung der Carcinomzellen aus dem Muttergewebe unter allen Umständen durch eine Anaplasie d. h. Entdifferenzierung und vermehrte selbständige Existenzfähigkeit bedingt sein. Und je stärker anaplastisch die Geschwulst ist, um so mehr weichen die Mitosen in derselben vom Muttergewebe ab. Gleichzeitig werden letztere auch unter sich ausserordentlich verschieden, sodass von einem bestimmten Typus überhaupt nicht mehr die Rede sein kann. Man findet dann Zwerg- und Riesenformen, überhaupt Exzesse der verschiedensten Art und hier bekommt man auch am deutlichsten die assymetrischen Mitosen zu Gesicht, ein Vorgang, durch den aus den gewöhnlichen Zellen solche mit verminderter Chromosomenzahl hervorgehen und welcher nach *Hansemann* zur Anaplasie der Geschwulstzellen in naher Beziehung steht. Freilich betont *Hansemann* ausdrücklich, dass diese assymetrischen Mitosen bei Krebsen keineswegs häufig, sondern im allgemeinen sehr selten zu beobachten sind. Was den Grad der Anaplasie betrifft, so steht derselbe im allgemeinen in einem direkten Verhältnis zur Bösartigkeit der Geschwulst. So kann man die Hautkrebse nach dem Grade der Anaplasie ihrer Zellen in 3 Gruppen teilen, zwischen denen alle möglichen Uebergänge zu beobachten sind. Bei der ersten Gruppe kann der Aufbau der krebsigen Zellen und die Art der Verhornung kaum Abweichungen von der normalen Epidermis zeigen, diese Krebse bilden auch die gutartigste Form der

Hautkrebse. Bei der dritten, bösartigsten Gruppe dagegen, den Medullarkrebsen, ist die Veränderung der Zellen und des Aufbaues der epithelialen Körper so hochgradig, dass keinerlei Aehnlichkeit mehr mit der normalen Epidermis besteht. Bezüglich der Histogenese nimmt *Hansemann* den gleichen Standpunkt ein wie *Hauser*. Wohl hat auch ersterer häufig genug sekundäre Vereinigung der krebsigen Wucherungen mit den normalen epithelialen Gebilden beobachtet, auf welche *Ribbert* ausschliesslich die sogenannten Uebergangsbilder zurückführt; noch häufiger aber konnte er thatsächliches Tiefenwachstum des primär erkrankten ursprünglichen Epithels nachweisen. Die Veränderungen im Bindegewebe sind nach *Hansemann* ebenfalls nur als Reaktionserscheinungen gegenüber dem vordringenden Epithel zu betrachten.

Die Ursache der Hypo-, resp. Hyperchromatose sieht *Galeotti* mit *Hansemann* in der assymetrischen Karyokinese. Letztere ist dadurch bedingt, dass eine ungleichmässige Teilung des Centrosomas stattfindet; dies hat zur Folge, dass mit einem Körperchen nur wenige einigen Chromosomen angehörige Fäden verbunden bleiben, mit dem anderen aber die Begleiterinnen von diesen und alle anderen; bei der Teilung wird hiedurch zu dem einen Polkörperchen nur die Hälfte einiger Schleifen hinzugezogen, zu dem zweiten aber die entsprechende Hälfte und die anderen Schleifen, welche sich nicht geteilt habea.

Die Untersuchungen *Jennys* schliessen sich an einen Versuch an, in welchem die Transplantation eines primären Vulvacarcinoms einer Ratte auf eine

andere geglückt war. Er fand bei der Untersuchung der jüngsten Knötchen, dass die auf das Peritoneum implantierten Krebszellen in ihrem Wachstum von Anfang an ein von normalen Zellen abweichendes Verhalten zeigten. Das Krebsepithel bildete nämlich sofort bei seiner Proliferation auf dem Bauchfell statt eines epithelialen Ueberzuges, für dessen Entwicklung doch keinerlei mechanisches Hindernis im Wege stand, rundliche Knötchen mit verhornenden Zellen; auch fand von Anfang an statt einer Ueberhäutung ein schrankenloses Tiefenwachstum in das unterhalb des sich entwickelnden Knötchens gelegene Gewebe statt. Dabei konnte das Bindegewebe des Peritoneums, wenigstens am Anfang durch das wuchernde Krebsepithel noch zur Papillenbildung veranlasst werden, später schien jedoch diese Eigenschaft des Epithels verloren zu gehen. *Jenny* schliesst hieraus, dass das Krebsepithel von Anfang an unter mechanischen Bedingungen, die ein normales Epithelwachstum gestatteten, eine abnorme spezifische Wachstumstendenz zeige.

Nach *Landsberg* steht die Verhornung bei Cancroiden nicht in Beziehung zum Alter der Geschwulst, vielmehr ist dieser Vorgang als eine besondere biologische Eigenschaft der krebsigen Neubildung zu betrachten. Geht dieselbe, wie oft beobachtet wird, in den Metastasen verloren, so beruht dies auf einer fortschreitenden Entartung der Krebszellen, durch welche diese immer mehr sich von den Eigenschaften des Muttergewebes entfernen.

Unna teilt die Hautkrebse entsprechend ihrer anatomischer Struktur in vegetierende, walzenförmige, alveoläre und in den carcinomatösen Lymphbahninfarkt. Die 3 ersten Formen haben mit einander gemeinsam, dass das wuchernde Epithel zunächst nicht den präformierten Lymphbahnen folgt, sondern sich völlig neue Bahnen im Bindegewebe schafft.

Unter vegetierenden Krebsen versteht *Unna* solche, welche bei üppiger Proliferation sich rasch ausbreiten und Metastasen in den regionären Lymphdrüsen und anderen Organen bilden. Histologisch äussert sich diese Eigenschaft in der weiten Verbreiterung und gleichmässigen Verteilung der Epithelmitosen. „Das Epithel ist gleichsam ganz unabhängig in seiner Wucherung von dem Gefässbindegewebe geworden, es schwillt zu massigen Klumpen an, welche in unregelmässigster Weise das Bindegewebe durchwachsen und vielfach confluieren, so dass sich das Stroma auf die nächsten Gefässe und deren Umgebung reduziert.“ Klinisch bedingt diese nicht sehr häufige Krebsform eine knotige und knollige Anschwellung der Haut.

Die häufigste Form ist der walzenförmige Krebs; er entspricht in seiner einfachsten und typischen Form am meisten dem normalen Wachstum des Epithels, indem er gleichsam eine Wucherung des normalen Leistensystems darstellt. Wie beim normalen Wachstum sind die Mitosen auf die dem Bindegewebe zunächst gelegenen Epithelzonen beschränkt, und die Grenze zwischen den beiden Gewebsformationen ist meist eine scharfe. Es wuchern von den Reteleisten richtige walzenförmige

Zapfen in die Tiefe, welche ihrerseits wieder Seitensprossen treiben und netzförmig unter einander in Verbindung treten können. Namentlich Lippenkrebse zeigen sehr oft die Struktur dieses walzenförmigen Carcinoms.

Dem vegetierenden und walzenförmigen Krebs steht die 3. Form, der alveoläre, gegenüber. Während bei den beiden ersten die Wucherung vom Rete bezw. vom ursprünglichen Epithel aus geschlossen und zusammenhängend in das Bindegewebe vordringt, findet man beim alveolären Krebs durch das Bindegewebe zerstreute, zusammenhanglose, in wirklich allseitig abgeschlossenen Alveolen befindliche Krebsnester, welche in der Peripherie des Krebsherdes in eine förmliche Aussaat einzeln liegender versprengter Epithelien übergehen. *Unna* führt diese merkwürdige Form des Hautkrebses darauf zurück, dass die entarteten Epithelien hier eine grössere Beweglichkeit bekommen haben und sich daher aus ihrem ursprünglichen Zusammenhang loslösen und aktiv in das Bindegewebe eindringen. Unterstützt wird diese Annahme durch den wichtigen Befund, dass die bei den anderen Krebsformen wohlerhaltene Epithelfaserung und Stachelung der Zellen beim Alveolarkrebs völlig verloren gegangen ist. Diese faserlose und weich gewordene Epithelzelle ist nicht allein befähigt, zu wandern, sondern auch von anderen Epithelformen, wie von acinösen und tubulösen Drüsen oder vom Cylinderepithel anzunehmen. Der Verlust der Epithelfaserung bedeutet somit eine weitgehende Metaplasie des Epithels, welche auch noch im geschlossenen Epithelverband

und zwar oft ziemlich plötzlich sich einstellen kann und auf uns unbekannte pathologische Einflüsse zurückzuführen ist.

Die 4. Form, der krebsige Lymphbahninfarkt, unterscheidet sich von den 3 ersten Formen dadurch, dass die Ausbreitung der krebsigen Wucherung von Anfang an in den widerstandsfreien, offenen Lymphbahnen, also auf präformierten Wegen erfolgt. Man findet diese Form der Ausbreitung hauptsächlich bei sekundär auf die Haut übergreifenden Krebsen.

Die bei den meisten Krebsen zu beobachtende entzündliche Infiltration des Bindegewebes betrachtet *Unna* als eine Reaktion des letzteren gegenüber dem eindringenden Epithel, welche in den einzelnen Fällen in sehr verschiedenem Grade entwickelt sein, event. auch ganz fehlen kann. Gerade letzterer Umstand ist auch für *Unna* beweisend, dass die zellige Infiltration des Bindegewebes im Gegensatz zu der Auffassung *Ribbert's* nicht als eine unerlässliche Vorbedingung für die Entwicklung eines Krebses aufgefasst werden kann, sondern vielmehr die epitheliale Wucherung vollkommen selbständig und unabhängig von derartigen Vorgängen im Bindegewebe erfolgt. Die Hauptmasse der zelligen Infiltration wird nach *Unna* von Plasmazellen gebildet, wie bei Protoplasmafärbungen leicht erkenntlich ist; ferner finden sich in der Regel auch sehr zahlreiche Mastzellen in der Nähe des Epithels, auch vereinzelte Riesenzellen sind zu beobachten. Im ganzen haben also die Veränderungen im Binde-

gewebe eine gewisse Aehnlichkeit mit denen beim Lupus und anderen infektiösen Prozessen.

Heidemann bestreitet, dass die Entstehung der kleinzelligen Infiltration auf Proliferations- und Emigrationsvorgänge zurückzuführen sei, nimmt vielmehr an, dass es sich dabei der Hauptsache nach um ein Erwachen schlummernder Bindegewebselemente handelt. Die zellige Umbildung der Grundsubstanz soll in der Weise erfolgen, dass zunächst in der Epithelwucherungsgrenze im Bindegewebe Saftspalten erwachen, mit länglichen Kernen, später mit ausgebildeten Zellen in ihren Wandungen, die man vorher nicht gesehen hat, da sie als ganz platte, kernlose, helle Gebilde den benachbarten Fasern des ruhenden Bindegewebes eng angelegen haben. Die Entstehung dieser Saftspalten ist nach *Heidemann* insofern von Bedeutung, als durch sie den wuchernden Epithelien die Möglichkeit gegeben wird, in das Bindegewebe einzubrechen. Die in den Saftspalten erwachten Zellen sollen sich dann als vermehrungsfähige Wanderzellen ablösen. Ausser in den Wandungen der Saftspalten sollen auch in den Bindegewebs- und elastischen Fasern neue Zellen entstehen und so unterscheidet *Heidemann* bei der kleinzelligen Infiltration des Carcinoms 3 Zellsorten: Fixe Bindegewebszellen, in den Lymphspalten entstandene und aus den elastischen Fasern hervorgegangene Zellen. Stets handelt es sich um an Ort und Stelle erwachte und nicht, wie man bisher angenommen, um ausgewanderte wirkliche Leucocyten. *Heidemann* vertritt auf Grund dieser Vorgänge im Bindegewebe, welche keinen proliferativen

Charakter tragen, die Auffassung, dass die zweifellos bestehende Epithelproliferation die Hauptsache und das Primäre der Krebsentwicklung sei, der gegenüber die Vorgänge im Bindegewebe als Reaktion folgen. Das Vordringen der Epithelien in die Lymphspalten betrachtet er als die Folge einer Verarmung des Bindegewebes, wobei dasselbe seine Grundsubstanz in Zellen umwandelt und sie dem vordringenden Epithel als Nahrung überliefert.

Hansemann weist darauf hin, dass in manchen Fällen von Carcinom eine kleinzellige Infiltration fast völlig fehlt, in wieder anderen nicht. In letzterem Falle unterscheidet er 4 verschiedene Zellarten: Bindegewebszellen, Endothelien, Lymphocyten und Leucocyten. Von diesen Zellformen herrscht in verschiedenen Fällen bald die eine, bald die andere Form vor. Bei spärlicher kleinzelliger Infiltration des Stromas findet man, dass der Ausgangspunkt derselben von kleinen Herden gebildet wird, welche sich an einzelne Gefässe anschliessen; diese Gefässe, sowie solche der Nachbarschaft enthalten dann stets Zellen von demselben Charakter, sei es der Lymphocyten oder der Leucocyten oder beider. Ausserdem vermochte *Hansemann* bei gut conservierten Carcinomen, deren Stroma eine wirkliche Zellvermehrung gegenüber dem Muttergewebe aufwies, stets Mitosen im Stroma aufzufinden, manchmal sogar in erheblicher Zahl. Gegen die von *Heidemann* aufgestellte Behauptung, dass die verschiedenen Formen der kleinzelligen Infiltration alle auseinander hervorgehen, und auf „erwachte Schlummerzellen“ zurückzuführen seien, sprechen nicht allein die

angeführten Momente, sondern auch die spezifische Verschiedenheit der Mitosen der einzelnen Zellformen.

In einer Erwiederung hierauf unterscheidet *Heidemann* zunächst die Vorstadien der zelligen Infiltration und eine solche mit ausgebildeten Zellformen. Erstere werden in der Peripherie der krebsigen Wucherungen von kleinen, schmalen, schlanken Kernformen gebildet, welche in den Verlauf feiner, dünner Bindegewebsfasern oder elastischer Fasern eingelagert sind; dieselben waren in den untersuchten Fällen an manchen Stellen gegenüber den wenig zahlreichen, mit Kern und Protoplasmaleib versehenen Zellformen in so zahlreicher Menge vorhanden, dass sie hier als der wesentlichste Teil der kleinzelligen Infiltration zu betrachten waren. *Heidemann* bestreitet nun zunächst, dass bei Krebsen die kleinzellige Infiltration mit ausgebildeten Zellformen sich lediglich durch mitotische oder amitotische Vermehrung der Bindegewebszellen erklären lasse, indem diese beiden Formen der Zellteilung nur sehr selten bei der kleinzelligen Infiltration des Carcinoms anzutreffen wären.

Ferner hält *Heidemann* es für unrichtig, dass die in den epithelialen Wucherungen des Krebses zu beobachtenden leucocytenähnlichen Formen wirklich als Leucocyten zu deuten wären; nach seiner Auffassung handelt es sich vielmehr um karyolytische Figuren epithelialer Zellen. Ebensowenig hält *Heidemann* es für erwiesen, dass die leucocytenähnlichen Zellen der kleinzelligen Infiltration als ausgewanderte farblose Blutkörperchen aufzufassen wären; wohl

aber sei durch die Grawitz'sche Schule der Beweis erbracht, dass ein Teil dieser leucocytenähnlichen Gebilde unbedingt als Gewebszellen zu deuten seien. Die gleiche Auffassung vertritt nun *Heidemann* für diese Zellformen bei der kleinzelligen Infiltration in der Peripherie bösartiger Geschwülste, wo man derartige Zellen in den Verlauf der Bindegewebsfibrillen und mit diesen organisch verbunden eingelagert sähe. In seinen weiteren Ausführungen sucht nun *Heidemann* den Beweis zu erbringen, dass die oben erwähnten kleinen, schmalen Bindegewebskerne, welche er in den Vorstadien der kleinzelligen Infiltration beobachtete, nach der Grawitz'schen Theorie als erwachte Schlummerzellen aus der Grundsubstanz entstanden wären; gleichzeitig sollen diese kleinen Bindegewebskerne die Vorstufen eines grossen Teils der ausgebildeten Zellformen der kleinzelligen Infiltration darstellen.

Von den neueren Arbeiten verdienen noch die von *Aschoff* und *Lohmer* kurz angeführt zu werden. Ersterer hält an der Hauser'schen Ansicht fest, dass die Epithelveränderung das Bestimmende für die Entwicklung der bösartigen Geschwülste sei und zwar mit Rücksicht darauf, dass *Ribbert* selbst neuerdings für die geschwulstartige Wucherung eine besondere Anpassung der Zelle, die eben in der Erwerbung einer schrankenlosen Wucherungsfähigkeit bestehe, für notwendig erachtet und an einer unbedingten Forderung einer vorausgegangenen Verlagerung nicht mehr festhält. Auch *Benecke, Israel, Lubarsch* vertreten diese Ansicht, hegen aber keinen Zweifel, dass die von *Hansemann* als anaplastische

Vorgänge bezeichneten Zellveränderungen nicht primärer, sondern sekundärer Natur sind, bedingt durch das überstürzte Wachstum der Neubildungen.

Auch *Lohmer* kommt am Schlusse einer grösseren Betrachtung, die er an 22 Hautkrebsen angestellt hat, zu dem Resultat, dass es sich nur um eine gesteigerte Wucherungskraft der Epithelzellen handeln kann. Freilich machte es in einigen seiner Fälle den Eindruck, als ob die einmal zur Entwicklung gekommene Geschwulst rascher wachse und gegen die Epidermis sich rascher ausbreite, als in den Nachbarpartien eine Wucherung der Reteleisten zur Ausbildung hat kommen können, aber der Beweis, dass diese Geschwulst auch von Anfang an so gewachsen sein muss, wie *Ribbert* es für alle Carcinome annimmt, kann nicht erbracht werden. *Ribbert* sucht denn auch zu dem Zwecke Befunde anzuführen, bei denen eben erst eine Isolierung von Epithelzellen in entzündlich verändertes Bindegewebe stattgefunden hat. Allein es ist zum mindesten sehr fraglich, ob man solchen Veränderungen schon einen krebsigen Charakter zuerkennen darf.

Auch die Annahme, dass an allen jenen Zapfen, welche an der Randpartie sich von der Oberfläche in die Tiefe erstrecken, eine Vereinigung zwischen Ausläufern der weiter entwickelten Geschwulst und den Reteleisten der Oberfläche eingetreten sei, erkennt *Lohmer* nicht an, weil er nachweisen konnte, dass in jener Randpartie überhaupt keine Krebskörper im Bindegewebe zu finden waren, und sich die Zapfen geschlossen von der Oberfläche in die Tiefe erstreckten.

Ganz einwandfrei waren schliesslich die meisten seiner Präparate, bei denen es durch die Wucherung des Epithels zur Ausbildung langgestreckter, mitunter vielgestaltiger Epithelmassen gekommen war, welche in einem kontinuierlichen Zusammenhang ohne irgend welche Unterbrechung sich von dem Oberflächenepithel direkt in die Tiefe des Bindegewebes verfolgen liessen.

Zum Schlusse hebt *Lohmer* noch hervor, dass die entzündlichen Neubildungsvorgänge im Bindegewebe, sowohl was ihr Vorkommen überhaupt, als auch was ihre Intensität betrifft, bei beginnenden, wie ausgebildeten Carcinomen den grössten Schwankungen unterworfen sind. Dasselbe gilt von der gegenseitigen Durchwucherung der Bindegewebselemente und der Epithelzellen. Schon aus dem Grunde scheint es nicht richtig zu sein, ihnen eine ausschlaggebende Bedeutung bei der Entstehung des Carcinoms zuzuschreiben, so wahrscheinlich es auch ist, dass bei dem weiteren Wachstum der Geschwulst in den meisten Fällen die Bindegewebswucherung nicht gleichgültig ist, und ihren Anteil an der Gestaltung der Krebsmassen hat.

I.

Bei unseren Untersuchungen über die Histogenese des Hautkrebses fanden wir als bestes und einwandfreiestes Objekt ein beginnendes Carcinom der Lippe, welches noch nicht ulceriert war und einen Durchmesser von 1 cm aufwies, nach der Tiefe aber erst wenig über $^1/_2$ cm vorgedrungen

war. Dieses Carcinom bot bei der mikroskopischen Untersuchung folgenden Befund:

Wenn man sich von der gesunden Epidermis der Lippe allmählich nach dem Carcinom hin begab, so konnte als wichtigster Befund zunächst eine mehr und mehr zunehmende Verlängerung und Verbreiterung der Epithelleisten erhoben werden; letztere teilten sich auch vielfach an ihren unteren Enden gablig. Es ist bemerkenswert, dass neben dieser Verlängerung die erwähnte Verbreiterung der Leisten zunächst nicht an ihren unteren Enden erfolgte, sondern an der Stelle ihres Ansatzes an die übrige Epidermis. Es nahmen sich daher die verlängerten und verbreiterten Leisten sehr eigenartig aus, indem sie sich nach ihrer Peripherie hin immer mehr und mehr verjüngten und so konische Zapfen darstellten. Das Bindegewebe des Carcinoms zeigte im Bereich dieser beginnenden Verlängerung und Verbreiterung der Zapfen eine massige Infiltration mit Leucocyten jedoch auch eine nennenswerte Vermehrung und Wucherung der fixen Zellen. Wenn man sich nun fragt, ob diese Wucherung und Infiltration des Bindegewebes die Formveränderung und Verlängerung der Epithelzapfen bedingen konnte, ob es sich also mit anderen Worten nur um eine scheinbare Verlängerung der Zapfen, in Wirklichkeit aber um eine Verlängerung der Papillen des Corimus handle, so konnte gegen letztere Meinung ins Feld geführt werden, dass erstens ein wirkliches Tiefenwachstum etwa um das doppelte der Länge der normalen Epidermiszapfen durch einen einfachen Vergleich mit der letzteren ohne weiteres festzustellen war,

da gerade an der Stelle der beginnenden Tiefenwucherung von einer Niveauerhöhung der Epidermisoberfläche in der That nicht die Rede sein konnte. Zweitens aber liess sich konstatieren, dass das Tiefenwachstum schon zu einer Zeit begann, in der das Bindegewebe noch nicht nennenswert infiltriert oder gar gewuchert war. An den in die Tiefe wuchernden Epidermiszapfen erschien die Keimschicht verbreitert, aber nennenswerte morphologische Differenzen zwischen den wuchernden Zellen dieser Zapfen und den entsprechenden normalen Zellen liessen sich nicht konstatieren. Je mehr man sich nun nach dem ausgebildeten Carcinom im mikroskopischen Bild begab, desto breiter und länger wurden die Zapfen; auch die gegenseitigen Verbindungen derselben wurden reichlicher, so dass am ausgebildeten Carcinom die breiten Epithelkörper zu einem förmlichen Netzwerk zusammengetreten waren. Hand in Hand mit diesen Veränderungen ging eine kolossale Infiltration und Wucherung des Bindegewebes, welch'letzteres förmlich granulierenden Charakter annahm und derart diffus wucherte, dass an vielen Stellen die Grenze zwischen wucherndem Epithel und wucherndem Bindegewebe besonders an den unteren Enden der Zapfen, wo letztere zarter, schlanker wurden und von weniger differenzierten Zellen zusammengesetzt waren, ganz verwischt wurde. Durch diese Wucherung des Bindegewebes kam auch eine allerdings nur unbedeutende Niveaudifferenz an der Stelle des Carcinoms zustande. Dass aber trotzdem auch ein bedeutendes Tiefenwachstum der Epithelzapfen vorhanden war, konnte

daraus entnommen werden, dass die letzteren der Muskelschicht der Unterlippe noch einmal so nahe gerückt waren, als die normalen Epidermiszapfen. An den derart in die Tiefe wuchernden Epithelzellen, welche wir nunmehr als Krebszellen bezeichnen können, trat sehr oft an den am meisten in die Tiefe geschobenen Punkten eine kolossale Auftreibung hervor; häufig schichteten sich auch die Zellen im Centrum eines solchen Kolbens koncentrisch und bildeten schöne Epithelperlen, welche eine rudimentäre Verhornung zeigten; solche verhornenden Schichtungen kamen auch höher oben in den breitesten Teilen der Epithelzapfen oft multipel in einem Zapfen zustande. Aber nicht nur kolbige Auftreibungen liessen sich an den unteren Enden der vorwuchernden Zellen bemerken, sondern das Epithel drang auch in sehr schlanken, zarten und langen Sprossen in die Tiefe vor, Sprossen, die nur aus Keimzellen gebildet waren. An anderen Stellen lösten sich die Zellen an ihren unteren Enden in eine ganz unregelmässige, diffuse Wucherung auf, die sich nun mit granulierendem Bindegewebe so innig vermischte, dass eine Grenze zwischen beiden Componenten nicht mehr festzustellen war. Die voll ausgebildeten Krebszapfen zeigten im allgemeinen grössere und unregelmässigere Kerne als die normalen Epithelzapfen, auch die Kernkörperchen waren vergrössert und häufig in der Mehrzahl vorhanden, die Anordnung der Epithelzellen in Zapfen willkürlicher, sonst aber fehlten erheblichere morphologische Differenzen zwischen Krebsparenchym und Muttergewebe. Wie gesagt, war das Carcinom

noch nirgends ulceriert, es erschienen daher die abnorm in die Tiefe gewachsenen Epithelzellen bedeckt von der Hornschicht, welche im Bereich des ausgebildeten Carcinoms ziemlich erheblich verbreitert war und sich an einzelnen Stellen an den breitesten Zapfen trichterförmig in die letzteren hineinerstreckte, gleichsam als sei sie von den in die Tiefe wuchernden Zapfen eine Strecke weit mitgenommen worden. Begab man sich von dem Carcinom allmählich nach der anderen Seite, also der Schleimhautseite hinüber, so nahm die Tiefenwucherung der Zellen ziemlich plötzlich ab, ebenso die Infiltration des Bindegewebes und es traten normale Verhältnisse hervor. Die unbedeutenden Vertiefungen der Epithelzapfen, welche man auch hier noch eine kurze Strecke weit in der Umgebung des Carcinoms finden konnte, dürften wohl als reaktiv entzündliche Veränderungen um so eher gedeutet werden, als erstens die Verlängerung der Zapfen, wie gesagt, eine unbedeutende war, und zweitens die Gestalt der Epithelzellen und die Anordnung derselben in Zapfen durchaus der Norm entsprach. An der Grenze gegen die Schleimhautseite der Lippe also war der Uebergang in die normale Umgebung ein viel unvermittelterer, als es an der Grenze des Carcinoms gegen die Epidermis der Lippe hin der Fall war.

II.

Weiterhin lag ein ebenfalls noch sehr kleines Carcinom vom Ohr vor, welches einen Durchmesser von wenig mehr als 1 cm und eine Tiefenaus-

dehnung von etwa 6 mm hatte. Die Neubildung war nur an einer kleinen Stelle oberflächlich etwas erodiert. Sie stellte sich dar als eine Anhäufung von plump verzweigten, vielfach lappigen Epithelkörpern, welche in ihren grösseren Exemplaren der Gestalt nach etwas an Talgdrüsen erinnerten. Die Epithelkörper hatten eine deutliche Keimschicht, in welcher sich viele Mitosen fanden, eine Keimschicht, deren Zellen mit ihren Achsen im allgemeinen senkrecht zum Stroma gerichtet waren. Die übrigen Zellen der Epithelkörper waren unregelmässig gelagert oder der Längsrichtung des betreffenden Epithelzapfens parallel angeordnet. Während die Zellen der Keimschicht annähernd cylindrisch waren, waren die übrigen Zellen der Zapfen klein, länglich, mit längsovalen Kernen versehen und sonst von ziemlich indifferentem Habitus. Mitosen waren in den Epithelzapfen sehr reichlich vorhanden; dieselben lagen deutlich in den Räumen des Bindegewebes, das Bindegewebe selbst zeigte keine nennenswerte Reaktion, eine Niveauerhöhung war an der Stelle der Geschwulstbildung auch nicht vorhanden. Bei einigen Zapfen machte sich eine Art schleimiger Degeneration geltend, das Bindegewebe wurde wie ödematös-schleimig durch Auftreten reichlicher Grundsubstanz und auch die Epithelkörper lösten sich in dem schleimigen Stroma derart auf, dass sie nicht mehr genau von letzterem zu differenzieren waren. Diese Auflösung geschah unter Auftreten der mannigfaltigsten Formen der regressiven Metamorphose und unter weitgehendem Kernzerfall sowie unter dem Auftreten von hyalinen

intra- und intercellulären Einschlüssen. In einigen Epithelkörpern war schliesslich noch eine Neigung zu concentrischer Schichtung zu bemerken und zwar traten diese Schichtungen wieder um hyaline Centren auf. Nach diesem Befund ist gewiss die Frage berechtigt, ob trotz aller Carcinomähnlichkeit in dieser Geschwulst nicht eine endotheliale Neubildung vorlag. Da die Geschwulst an einer Stelle der deckenden Epidermis beraubt war, konnte man allerdings über die erste Entstehung derselben nichts sagen und dies noch weniger deshalb, weil sich nirgends an der erhaltenen, über die Geschwulst hinwegziehenden Epidermis Veränderungen nachweisen liessen, die mit Sicherheit als ein abnormes Tiefenwachstum hätten gedeutet werden dürfen. Freilich waren Bilder, welche dasselbe vortäuschten, in grosser Menge vorhanden und gerade deshalb bespreche ich hier diese Geschwulst näher. Die Epithelkörper traten an vielen Stellen in Form von langen und plump verzweigten, senkrecht gegen die Oberfläche aufsteigenden Zellen von unten her an die normale Epidermis heran. Auch kam es vor, dass sich diese Zellen gerade an die Spitzen von interpapillären Epidermisleisten anlegten und in innige Verbindung mit den einzelnen traten. Bei stärkerer Vergrösserung konnte man nun zu allermeist eine ganz scharfe Grenze zwischen den Geschwulstzapfen und der Epidermis feststellen Vielfach waren die Epidermiszellen auch von den Geschwulstzapfen zur Seite geschoben und komprimiert; auch da, wo wirklich ein inniges Zusammentreffen dieser beiden Teile zu konstatieren war,

konnte man nicht selten die Epidermiszapfen von den Geschwulstzapfen in der Richtung von unten nach oben zusammengeschoben sehen und zwar in der Weise, dass die Zellen der Epidermiszapfen alle zusammengedrückt und mit ihren Längsachsen in die horizontale Richtung gebracht waren. Wenn wir also bei dieser Geschwulst zweifelhaft sein können, ob wir es mit einer epithelialen oder endothelialen Neubildung zu thun haben, und wenn die Histogenese der Geschwulst wegen des Mangels eines Uebergangs der Epidermis in die Geschwulstkörper nicht festzustellen war, so zeigten doch andererseits die reichlichen sekundären Verbindungen der Geschwulstkörper mit der Epidermis, wie vorsichtig man in der Deutung solcher Uebergänge sein muss und wie leicht man Täuschungen ausgesetzt ist.

III.

Ein weiterer Fall von Hautkrebs, der, obwohl sehr klein, dennoch für ein Studium der Vorgänge bei der ersten Entwicklung zu weit vorgeschritten war, war in mehrfacher Beziehung interessant: 1. Wegen des Verhaltens des Stromas, 2. wegen eigentümlicher Degenerationsvorgänge im Parenchym und 3. wegen reichlicher sekundärer Verbindungen des Geschwulstparenchyms mit der normalen Epidermis.

Was das Stroma anlangt, so war es in den jüngeren Teilen der Geschwulst durchaus zellig und stellte ein aus Lymphocyten, Leucocyten und gewucherten Gewebszellen bestehendes, mit jungen Gefässen versehenes Granulationsgewebe dar. In

dieses Granulationsgewebe wuchsen die jungen Plattenepithelzapfen wie ein Wurzelwerk ein; ein Vordringen der Epithelien in nicht infiltriertes oder wucherndes Gewebe war bei diesem Carcinom nicht zu bemerken. Das war bei den vorher beschriebenen Geschwülsten nicht in dem Masse der Fall, hier sahen wir das Epithel auch in wenig infiltriertes und nahezu unverändertes Bindegewebe einwachsen; dieses Carcinom aber hatte wegen der starken Wucherung des Stromas die Beschaffenheit des von *Waldeyer* sogen. Carcinoma granulosum. Was die Entstehung des Stromas anlangt, so konnte man sehr deutlich verfolgen, wie sich im Bereich der Saftlücken und entlang der Blut- und Lymphgefässe des cutanen Bindegewebes eine reichliche Zellneubildung geltend machte, während die Intercellularsubstanz unverändert blieb. Je mehr nun entlang der erwähnten Strassen Zellen auftraten, desto mehr wurde die Intercellulärsubstanz, die durch ihre lebhafte Färbung mit Eosin sich hervorhob, auseinandergedrängt und war schliesslich nur in kleinen, aber massenhaften Bruchstücken in dem Granulationsgewebe zerstreut. Diese Bruchstücke wurden dann noch weiter vom Carcinom durch- und umwachsen und gelegentlich ins Innere von Carcinomzellen hineinverlagert. Durch hyaline Quellung der Bruchstücke kamen dann sehr eigenartige, längliche, rundliche und gewundene Körperchen zustande, die mit Eosin lebhaft gefärbt waren und sowohl im Stroma als auch innerhalb der Krebszapfen zu treffen waren. Ausser diesen eigenartigen Einschlüssen, die also auf Reste des präexistierenden

Bindegewebes der betreffenden Oertlichkeit zu beziehen sind, fanden sich in den Epithelkörpern, welche nur rudimentäre Verhornung zeigten, eigenartige Einschlüsse, die ebenfalls durch Eosin lebhaft gefärbt wurden. Diese Einschlüsse entstanden dadurch, dass sich um nicht verhorntes oder hyalin entartetes Protoplasma verhornte Massen schichteten; die verhornten, concentrisch aufgeschichteten Lamellen waren von dem unverhornten Teil meist etwas retrahiert, so dass sie eine Art Kapsel des letzteren darstellten. Der unverhornte Teil hatte einen deutlichen oder geschrumpften oder in Chromatinbröckelchen zerfallenen Kern, oder es fehlte überhaupt ein solcher; jedenfalls entstanden durch diese Prozesse Bilder, die an encystierte Coccidien erinnern.

Der dritte Punkt, welcher dieses Carcinom erwähnenswert machte, ist die Thatsache, dass durch Verbreitung des Carcinoms unterhalb der normalen Epidermis und allmähliches Herangelangen an letztere von unten her Bilder entstanden, welche ein primäres Tiefenwachstum der Epidermis vortäuschten. Diese sekundären Verwachsungen kamen besonders im Bereich der interpapillären Epithelleisten zu stande und hier konnten wir auch das interessante Verhältnis sehen, dass die tiefsten der Epithelleisten durch Carcinommassen, die sich von beiden Seiten der Epithelleisten her entgegenschoben, völlig abgeschnürt wurden. Aber nicht nur mit den Epithelleisten, sondern auch mit der Epidermis zwischen den Epithelleisten kamen häufig Verwachsungen vor; die Grenze zwischen Krebszapfen

und normaler Epidermis war entweder scharf oder verwachsen, doch konnte man an solchen Stellen, an welchen die Verbindungen ziemlich innige waren, die sekundären Verwachsungen dadurch erschliessen, dass die Epithelzellen der Epidermis in der Richtung von unten nach oben zusammengeschoben und platt gedrückt waren. Ausser diesen Verbindungen zwischen Krebskörpern und normalem Epithel sah man Verdrängungserscheinungen an letzterem, welche durch Druckwirkung bedingt waren, z. B. Abflachung des Papillarkörpers, Atrophie der über das Carciom ausgespannten normalen Epidermis, Atrophie von interpapillären Epithelzapfen, ferner Zurseitedrängung von Epithelzapfen, welche gelegentlich so weit gehen konnte, dass die Zapfen in fast parallele Richtung mit der Epidermisoberfläche gebracht wurden.

IV.

Unsere weiteren Studien wurden an einem kleinen, ulcerierten Carcinom der Unterlippe gemacht, welches in Nestern und Strängen, aber auch diffus infiltrierend wuchs und stark zur Verfettung neigte; Verhornung war nicht vorhanden oder wenigstens nur ganz rudimentär angedeutet. Von diesem Carcinom wurden nun Serienschnitte angefertigt und zwar wurde die ganze Neubildung geschnitten. Die Untersuchung ergab hier nun sehr eigenartige Resultate.

Was das uns zunächst hier interessierende Verhältnis der alten Epidermis zu dem Carcinom anlangt, so konnten wir wieder häufig nicht nur Verdrängungserscheinungen an Epidermiszapfen, an Talgdrüsen, Haarbälgen in der Art konstatieren,

dass das wuchernde Carcinom diese Gebilde zur Seite schob und mehr und mehr in eine mit der Oberfläche parallele Richtung brachte, sondern es kamen auch wieder vielfache Verbindungen zwischen Carcinom und normaler Epidermis zustande; auch wurden sehr häufig die normalen Epidermisgebilde, die Zapfen, Haarbälge, Talg- und Schweissdrüsen von dem diffus infiltrierendem Carcinom rings umwachsen und mitten ins Carcinomgewebe einverleibt, ohne dass bei diesen sekundären Verbindungen und Verwachsungen an den präexistierenden Epithelgebilden irgend welche progressive Veränderungen hervorgetreten wären, im Gegenteil nur Erscheinungen von Rückbildung. Aber nicht an allen Stellen verhielt sich die normale Epidermis passiv gegenüber dem Carcinom; in den Geschwürsrändern traten nicht nur reichliche Verbindungen des Carcinomgewebes mit der Epidermis und den Epithelleisten auf, sondern auch ein wirkliches Tiefenwachstum der alten Epidermis in Form von langen und breiten, auch verzweigten Zapfen. Diese Zapfen dürften um so mehr im Sinne einer atypischen Epithelwucherung aufgefasst werden, also als reaktive, entzündlich-hyperplastische Wucherung, als erstens derlei Zapfenbildungen bekanntermassen auch bei chronisch-entzündlichen Zuständen vorkommen, andererseits der Bau der gewucherten Epithelzapfen ein durchaus typischer war; es unterschieden sich die Zapfen nicht nur durch die reguläre Disposition der einzelnen zusammensetzenden Zellen von den Krebszapfen, sondern auch durch die individualistische Ausbildung der zusammensetzenden Elemente. Die Epidermis-

zapfen hatten eine deutlich reguläre Keimschicht, die übrigen Zellen hatten überall gleich grosse und sehr gleichförmig ausgebildete Kerne, der Stachelpanzer der Zellen war sehr deutlich, Mitosen waren regulär gelegen, regulär gebildet und relativ spärlich. Die Krebszapfen hatten ganz unregelmässige Kerne von verschiedenster Grösse, wechselndem Chromatingehalt, die Form der Zellen war völlig willkürlich, Stachelpanzer etc. fehlte, Mitosen waren ungemein zahlreich, durchwegs grösser als die Mitosen in den Epidermiszapfen, auch pathologische Formen fanden sich zahlreich. Die Unterschiede zwischen Krebszapfen und gewucherten Epidermiszapfen waren so gross, dass man unmöglich daran denken konnte, man habe es gegenüber den vergrösserten und verlängerten Epidermiszapfen mit einer krebsigen Entartung derselben zu thun. An anderen Stellen des Carcinoms, nicht an den Geschwürsrändern, sondern an jenen Stellen, an welchen die Epidermis das unter ihr wuchernde Carcinom noch bedeckte, sah man eine Zapfenbildung seitens der Epidermis, welche von der Keimschicht derselben ausging, und welche einen anderen Charakter hatte als die eben beschriebene Zapfenbildung in den Geschwürsrändern. In den Rändern waren die Zapfen sehr gross und breit, hier erschienen sie zierlich, schlank, nicht weit in die Tiefe eindringend, dafür aber reichlicher und etwas verzweigter, auch der Bau dieser Zapfen war ein anderer; sie waren vorwiegend aus den Zellen der Keimschicht gebildet, Mitosen waren ziemlich reichlich anzutreffen, aber es waren doch die einzelnen Zellenzapfen so regelmässig und verglichen

mit den Keimzellen der übrigen Epidermis so typisch entwickelt, dass die Wucherung an diesen Stellen durchaus nichts Krebshaftes an sich hatte. Zudem sah man die Zapfenbildung immer im Bereich solcher Stellen der Epidermis auftreten, wo bereits stärkere entzündliche Infiltrate des Corium und der Cutis zur Entwicklung gekommen waren. Wir fassen also auch diese beschränkte und vor allem in ihrem Wachstum nach der Tiefe unbedeutende Zapfenbildung als nicht mit der Carcinomgenese in Zusammenhang stehend, sondern im Sinne einer reaktiven, entzündlichen Hyperplasie auf.

Nun ist noch einer sehr eigenartigen Veränderung an der an das Carcinom angrenzenden Epidermis zu gedenken, wir sind einer Veränderung dieser Art bei unseren Studien über Entwicklung und Wachstum des Hautkrebses nicht ein zweites Mal wieder begegnet. Es handelt sich um Veränderungen, welche sich in der Epidermis abspielten, ohne dass die normale Configuration derselben dabei wesentlich gestört worden wäre, insbesondere wurden keine neuen Zapfen gebildet, auch war kein Tiefenwachstum der alten Epidermis zu konstatieren, sondern es traten die alsbald zu beschreibenden Veränderungen an der normal konfigurierten Epidermis hervor und es kam durch sie lediglich eine Verbreiterung der ganzen Epidermis und der Zapfen zustande. Die in Rede stehenden Veränderungen bestanden nun darin, dass die Epidermis ausserordentlich zellreich wurde, indem massenhaft chromatinreiche, mit rundlichen oder ovalen sehr verschieden grossen Kernen versehene Zellen auftraten, und zwar in solch'

wirrem Durcheinander, dass die normale Composition innerhalb der Epidermis aufgelöst wurde; die auftretenden Zellen zeigten vielfach Mitosen. Die Zellwucherung erstreckte sich aber nicht nur auf die Keimschicht der Epidermis, sondern durch alle Schichten hindurch bis zur Hornschicht hinauf, ferner in die Epithelzapfen hinein und entlang der Haarbälge auch auf die Talgdrüsen, schliesslich war die Epidermis samt Epithelleisten und Haartaschen wie gesagt unter Erhaltung der normalen Configuration aufgelöst in wirre Ansammlung von jungen undifferenzierten Zellen. Es fragt sich nun, haben wir es hier mit einer beginnenden krebsigen Entartung zu thun, die sich also an der in situ befindlichen Epidermis abspielen würde, oder kann das Bild auch anders gedeutet werden? Gegen eine krebsige Entartung sprach erstens, dass die ganze Epidermis in der beschriebenen Weise verändert sein konnte, ohne dass es zu einem abnormen Tiefenwachstum gekommen war, zweitens dass die Veränderung nicht nur in der Keimschicht, sondern in allen Schichten der Epidermis sich konstatieren liess. Dass man aber andererseits dennoch die in der Epidermis auftretenden Zellen als Carcinomzellen ansprechen musste, dafür sprach ihre Aehnlichkeit mit den Zellen des Hautcarcinoms, bei welchem ja die beschriebene Veränderung in der Epidermis auftrat. Es käme also die Möglichkeit in Betracht, dass die beschriebenen Bilder in der Epidermis zustande gekommen wären durch eine Invasion der Krebszellen in dieselbe und durch ein Wachstum des Carcinoms i n n e r h a l b der Epidermis

zunächst wenigstens mit Respektierung der Grenzen derselben. Zu einem Einwachsen in die Epidermis war reichlich Gelegenheit gegeben, dasselbe konnte sowohl von unten her erfolgen, als von den Seiten her, nämlich von den Geschwürsrändern. Wie erwähnt, zeigte unser Carcinom den infiltrativen Wachstumstypus in ganz exquisiter Weise, sodass auch die Möglichkeit eines infiltrierenden Wachstums innerhalb der Epidermis selbst erwogen werden muss. Für die letzte Möglichkeit sprach auch der Umstand, dass die beschriebene Veränderung in der Epidermis oft eigentümlich beschränkt erschien auf gewisse Schichten der Epidermis und zwar durchaus nicht immer auf die Keimschicht, sondern gelegentlich auch auf die oberen Schichten; auch war häufig die Grenze zwischen normalem Epithel und den auftretenden Zellmassen ganz scharf, von einem Uebergang der normalen Epidermiszellen in die wuchernden Zellen war an solchen Stellen nichts zu konstatieren. Erstere unterschieden sich von letzteren durch ihre blassen, rundlichen Kerne, die gleich gross waren und sich durch schöne Kernkörperchen auzeichneten; die wuchernden Zellen hatten unregelmässig grosse Kerne, die so dunkel granuliert waren, dass man meist keine Kernkörperchen erkennen konnte, auch waren die Kerne im allgemeinen meist kleiner als die der normalen Epithelzellen und in der Regel oval oder in die Länge gestreckt, Mitosen fanden sich in den wuchernden Zellen reichlich, nicht aber in den normalen Epithelzellen. Da sich aber die beiden Zellsorten innig vermischten, konnte eine genaue

Auskunft darüber, ob nun wirklich eine primäre krebsige Entartung vorlag, oder eine sekundäre krebsige Infiltration, nicht gegeben werden. Wäre das erstere der Fall, so hätten wir in diesem Präparat einen gewiss seltenen und eklatanten Fall vor uns, bei welchem die Histogenese des Carcinoms in ihren allerersten Anfängen zur Beobachtung käme nämlich in einem Stadium, in welchem die krebsige Entartung sich noch an der in situ befindlichen Epidermis abspielte. Wenn vorhin davon die Rede war, dass die beschriebenen Zellwucherungen in der Epidermis unter Erhaltung der Contouren derselben vor sich gingen, so gilt dies, wie wir nachträglich bemerken wollen, unr für die Anfangsstadien des Prozesses; wenn die ganze Epidermis mit den wuchernden Zellen erfüllt ist und dadurch eine weitgehende Verbreiterung erlitten hat, dann kommt es auch zu einem Fortschreiten der Wucherungen nach der Tiefe, sodass also damit auch bewiesen ist, dass es sich wirklich um eine carcinomatöse Veränderung, nicht etwa nur um eine unregelmässige Hyperplasie oder dergleichen handelt.

V.

Wenn wir bei dem vorigen Fall die Möglichkeit eines Wachstums des Hautcarcinoms innerhalb der Epidermis annahmen, so fehlte uns dennoch der direkte Beweis für eine solche Möglichkeit. Dieser liess sich nun an einem weiteren Präparat erbringen, welches ein Carcinom der Haut darstellte, welches von unten her in die normalen oder verbreiteten und hyperplastischen Epithelzapfen eingewachsen

war, und zwar in ganz diffuser Weise derart, dass sich die Carcinomzellen überall zwischen den Epidermiszellen vordrängten, letztere zum Schwund brachten und sich an deren Stelle setzten. Der Gegensatz zwischen normalen Epidermiszellen und den Plattenepithelien war überall scharf, erstere waren mit blassen, gleich grossen Kernen versehen, bildeten mit einander das bekannte aus polygonalen Elementen zusammengesetzte Mosaik, die einzelnen Zellen waren durch typische Stachelpanzer unter einander verbunden; die Carcinomzellen hatten ungleich grosse, äusserst dunkel gefärbte und sehr wechselvoll gestaltete Kerne, auch die Gestalt der Carcinomzellen war höchst wechselvoll. Durch die Invasion der Carcinomzellen in die normale Epidermis entstanden in letzterer Vakuolen und grössere Hohlräume, welche von den Carcinomzellen besetzt und ausgefüllt waren.

VI.

Ein weiteres Carcinom zeigte eine Art der Zerstörung normaler Epidermis durch einen Plattenepithelkrebs. Hier wuchs das Plattenepithel mit vielen zapfenartigen Fortsätzen von unten nach oben, diese Zapfen legten sich an die alte Epidermis an, sodass eine oberflächliche Untersuchung wirklich die Vorstellung hätte befestigen können, dass ein massenhaftes Tiefenwachstum der alten Epidermis in Form von breiteren und schmäleren Zapfen vorhanden sei. Es unterschieden sich aber wieder die Carcinomzapfen von der normalen Epidermis durch die Beschaffenheit ihrer Zellen; die Kerne der

Carcinomzellen waren wieder bedeutend chromatinreicher als die normalen Epithelzellen, die Kerne von verschiedenster Grösse und meist kleiner als die Epidermiskerne, die Form der Zellen unregelmässig. Nun erfolgte ein Durchbruch dieser von unten her durchwachsenden Carcinomzapfen nicht durch diffuse Infiltration der Epidermis, sondern die Zapfen wuchsen geschlossen durch die Epidermis hindurch, letztere wahrscheinlich durch Druckatrophie zum Schwund bringend. Es war ein sehr eigenartiges Bild, welches durch diesen Prozess entstand, man konnte von einer umschriebenen Durchbohrung der normalen Epidermis durch die Carcinomzapfen sprechen.

VII.

Ein eklatantes Beispiel sekundärer Verwachsung von Carcinomzapfen mit normaler Epidermis bot uns ein Carcinom, welches sich von der Innenfläche der kleinen Schamlippe entwickelt hatte und welches nun nicht nur an das Epithel der äusseren Schamlippe heranwuchs, und sich mit diesem in Verbindung setzte, sondern auch in die grosse Schamlippe eindrang, woselbst sich nun die Carcinomzapfen an die Epidermis der letzteren vielfach anlegten. Bei diesem Wachstum eines Schamlippencarcinoms kamen so reichliche Verbindungen von Carcinomzapfen mit normaler Epidermis zustande, wie wir es bei keinem anderen Carcinom sonst beobachteten. Aber meistens war die Grenze zwischen beiden Epithelsorten sehr scharf, und es erschienen die normalen Epidermiszellen von dem andrängenden Carcinoms komprimiert und zur Atrophie gebracht. Aber auch da,

wo die Grenze verwaschen war, konnte man einen deutlichen Gegensatz zwischen den normalen und den krebsigen Zellen erkennen, jedenfalls waren nirgends Prozesse entwickelt, welche als ein Uebergang oder eine Umwandlung der normalen Zellen in Krebszellen hätten gedeutet werden können.

VIII.

Schliesslich kam noch ein ulceriertes Lippencarcinom zur Untersuchung, welches in seinen Randpartien eigenartige Verhältnisse darbot. Das Carcinom war aus netzförmig zusammenhängenden und zum Teil rudimentär verhornenden Plattenepithelzapfen aufgebaut, zwischen welchen sich ein stark infiltriertes und im Bereich der Umgebung des Geschwürs stark granulierendes Stroma befand. Das Verhalten der an das Geschwür angrenzenden präexistierenden Epithelschicht war nun an der nach der Schleimhautseite hin gelegenen Partie des Geschwürsrandes ein anderes als an der nach der äusseren Epidermis hin gelegenen; während an der Epidermisseite eine beschränkte Verlängerung und auch starke Verzweigung der Epidermiszapfen zu bemerken war, die sich aber durchaus im Rahmen dessen hielt, was man auch bei chronischen Entzündungen und hyperplastischen Prozessen finden kann, schien auf der Schleimhautseite von dem Deckepithel eine reichliche und tief reichende Wucherung von Plattenepithelzapfen auszugehen; die einzelnen Zapfen waren atypisch gebaut, unterschieden sich nicht nur durch ihre Form, sondern auch durch die wechselnde Ausbildung der Zellen und Zellkerne und durch

ihre regellose Zusammenfügung in Zapfen von den normalen Epithelzellen. Auch waren die gewucherten Zapfen so reichlich verzweigt und gegenseitig verbunden, dass kein Zweifel bestehen konnte, dass man es mit einer wirklich krebsigen Tiefenwucherung zu thun hatte. Dieses Tiefenwachstum schien so kontinuierlich aus dem alten Oberflächenepithel heraus sich zu entwickeln, dass man das Ganze zunächst nicht anders auffassen konnte, als in dem Sinne, dass in den Randpartieen der Geschwulst eine krebsige Entartung der angrenzenden Epithelpartieen statt hatte. Aber es war schon auffällig, dass sich dieses abnorme Tiefenwachstum der Zapfen sehr scharf gegen die angrenzende normale Deckschicht absetzte, und dass nicht etwa ein allmählicher Nachlass der pathologischen Wucherung nach der gesunden Umgebung hin zu konstatieren war. Es war also doch die Frage zu erörtern, ob man es angesichts der sehr für krebsige Entartung des normalen Epithels sprechenden Bilder nicht doch mit einem sekundären Zusammentreffen des Carcinoms mit dem normalen Epithel zu thun hatte. Die Untersuchung einer Serie von Schnitten an dieser Stelle ergab nun, dass an einzelnen Stellen der Uebergang des Carcinomgewebes in das normale Deckepithel ganz allmählich und die Grenze zwischen beiden Epithelsorten äusserst schwer bestimmbar war, dass aber an anderen Stellen das sekundäre Anlagern des von unten her an das normale Epithel heranwachsenden Carcinoms so deutlich erschien, dass man auch die scheinbar fliessenden Uebergänge im Sinne eines sekundären Zusammentretens und nicht

einer primären Tiefenwucherung des normalen Epithels zu deuten geneigt war. Man sieht daraus, dass in der That sehr täuschende Bilder vorkommen, die erst durch genaue Untersuchung von Serien in ihrer wahren Bedeutung aufgeklärt werden können.

Es haben also die vorstehenden Untersuchungen über Entwicklung und Wachstum des Hautkrebses gezeigt, dass zunächst eine Carcinomentwicklung aus der Continuität scheinbar normaler organischer Gewebsverbindungen heraus vorkommt. Ein kleiner, nicht ulcerierter Lippenkrebs zeigte uns ganz deutlich, wie unter Verlängerung, Verbreiterung und reichlicher Verzweigung der Epithelzapfen und unter gleichzeitigen entzündlichen Veränderungen und auch Wucherung des Bindegewebes ein abnormes Einwachsen des Epithels in die Unterlage geschieht. Die ganze Epithelwucherung war in diesem Fall derart kontinuierlich sowohl unter sich als auch mit der alten Epidermis zusammmenhängend, dass, zumal da ein Defekt noch fehlte, der Vorgang nicht anders als im Sinne eines kontinuierlichen Hineinwachsens des präexistierenden Epithelgewebes in die Unterlage aufgefasst werden könnte.

Bezüglich des Wachstums des Carcinoms konnten wir die Angaben *Ribbert*'s bestätigen, dass in der That überaus häufig sekundäre Verbindungen des Carcinomgewebes mit dem normalen Epithel dadurch zustande kommen, dass die Carcinomzapfen von unten her an die Epidermis und deren interpapilläre Epitheleinsenkungen heranwachsen und sich mit ihnen in Verbindung setzen. Dabei kann die Grenze

sehr scharf sein, die normale Epidermis kann durch den andrängenden Krebszapfen zusammengepresst, ihre Zellen in der Richtung von unten nach oben komprimiert sein und es kann sich auch sonst die Grenze durch einen eklatanten Gegensatz des Baues der Krebszapfen einerseits, der normalen Epidermis und ihrer Zapfen andererseits sehr deutlich markieren. Nicht selten kommt es auch vor, dass das Carcinomepithel sich bei seiner Verbindung mit der normalen Epidermis den Contouren der letzteren sehr innig anlegt und eine Strecke weit unter der unveränderten normalen Epidermis fortwächst. Andererseits kann, wenn ein Geschwür entstanden ist, das Carcinomgewebe den Geschwürsgrund überziehen und gelegentlich nach allen Seiten hin mit der an das Geschwür angrenzenden normalen Epidermis in Verbindung treten. Ist das Geschwür nur ganz seicht, dann liegt Krebsepithel und normales Epithel fast in gleicher Höhe und es sieht natürlich aus, als ob das Carcinom durch primäres Tiefenwachstum des normalen Epithels entstanden sei. Die Grenze kann aber auch zwischen normalem und krebsigem Epithel sehr undeutlich sein, besonders dann, wenn keine eigentliche Compressionswirkung ausgeübt wird, sondern die Carcinomzellen diffus infiltrierend auch in das normale Epithel einwachsen; wenn nun kein sehr eklatanter morphologischer Gegensatz zwischen den Parenchymzellen des Carcinoms und den normalen Epidermiszellen beziehungsweise zwischen dem Bau der Krebszapfen und der Epidermiszapfen besteht, dann kann es überaus schwierig werden, zu sagen, wo das

normale Epithel aufhört und das sekundär damit in Verbindung getretene beginnt.

Damit kommen wir auf Beobachtungen zu sprechen, die wir bezüglich des Durchwachsens der Epidermis seitens der von unten her an die normale Epidermis herandrängenden Carcinomkörper machten. Wie schon vorher erwähnt, kann einfach die Epidermis von unten her komprimiert werden, auch deutliche Verdrängungserscheinungen (Zurseiteschieben der Haarbälge, der Epithelleisten etc.) können sich vorfinden, es kommt in einzelnen Fällen zur Atrophie der zwischen den Carcinomzapfen gelegenen Epithelleisten, zur Abflachung und Verstreichung des Papillarkörpers und schliesslich, wenn Papillarkörper und Epithelleisten verschwunden sind, auch zur Atrophie der über dem andrängenden Carcinom mehr und mehr ausgespannten übrigen Epidermis; auf diese Weise kann allmählich ein Defekt der Epidermis entstehen, der also vorwiegend auf mechanischen Schädigungen beruht. Nicht selten durchwächst aber das Carcinom die Epidermis, indem die Carcinomzellen infiltrierend auch in die Epidermis einwachsen; das kann nun auf zweierlei Weise geschehen, entweder indem ein Andrängen der Carcinomzapfen als Ganzes geschlossen die Epidermis gewissermassen durchbohrt, und zweitens dadurch, dass ein mehr diffuses Einströmen der Carcinomzellen in die normale Epidermis sich entwickelt, wobei man in der Regel an der verschiedenen Beschaffenheit von Kern und Protoplasma die normalen und zugrunde gehenden Epidermiszellen gut von den Carcinomzellen unterscheiden kann.

Es kommt aber auch ein intraepidermoidales Wachstum bei den Epidermiskrebsen vor, es kann sich ein Carcinom innerhalb der normalen Epidermis diffus infiltrierend verbreiten und diese Thatsache muss um so mehr berücksichtigt werden, als begreiflicherweise dann, wenn ein Carcinom in die normale Epidermis eingewachsen ist und sich da verbreitet, dasselbe sich andererseits wieder aufs neue von oben nach unten ausbreiten kann, d. h. von der Stelle der infiltrierten Epidermis wieder in die Tiefe wuchern und neue Zapfen und Sprossen nach der Tiefe zu bilden kann. In einem Falle hatten wir, wie sich aus dem Vorstehenden ergibt, ganz besonders eigenartige Bilder zu Gesicht bekommen; da erschienen in den Rändern eines schon ziemlich weit entwickelten Hautkrebses die Contouren der angrenzenden normalen Epidermis wohl erhalten, aber es war eine unter reichlicher Mitosenbildung ablaufende Zellwucherung innerhalb der Epidermis zu konstatieren, die zu einer Auflösung des normalen organischen Zusammenhanges derselben und zu einer Anfüllung mit atypischen, mehr indifferenten Zellelementen führte. Es konnte dann von der derart in situ veränderten Epidermis in den folgenden Stadien der Veränderung ein richtig krebsiges Tiefenwachstum der in der Epidermis wuchernden Zellen erfolgen. Wir standen hier vor der Frage, ob nun wirklich eine primäre krebsige Entartung in der Umgebung des schon gebildeten Carcinoms anzunehmen sei, oder ob die beobachteten Bilder auch durch ein intraepidermoidales Wachstum erklärt werden dürften. Wäre die erstere Frage zu

bejahen gewesen, so hätten wir uns der interessanten Thatsache gegenüber befunden, dass sich eine echt carcinomatöse Veränderung in der Epidermis abspielte, ohne dass bereits das krebsig erkrankte Epithel seinen Standort verlassen hätte; wir hätten also eine Veränderung annehmen müssen, die schon Carcinom ist, ehe es zu einem Tiefenwachstum gekommen wäre. Aber die genauere Untersuchung hat auch diesen interessanten und seltenen Bildern gegenüber ergeben, dass wahrscheinlich ein sekundäres, diffuses Einwachsen der Carcinomzellen in die normale Epidermis und eine Verbreiterung innerhalb derselben vorhanden war.

Ein weiterer Punkt, den unsere Untersuchungen eingehend berührten, betrifft die reaktiv-entzündlichen regenerativen und hyperplastischen Wucherungen, die sich im Bereich von Hautcarcinomen in der Epidermis abspielen. Es kann dabei zur Verbreiterung, Verlängerung, auch zur Vergrösserung von Epithelzapfen kommen, Vorgänge, welche sich in der Regel in Verbindung mit einer entzündlichen Infiltration und Wucherung des Coriums, bezw. der Papillen, abspielen. Auch eine Neubildung von Epithelzapfen kann dabei vorhanden sein. Gegen die Auffassung derartiger produktiver Leistungen von Seite der Epidermis im Sinne einer krebsigen Entartung spricht einmal der Umstand, dass solche Wucherungen auch bei gewöhnlichen Entzündungen etc. vorkommen; ferner spricht dagegen das morphologische Verhalten der epithelialen Neubildungen, welches eine weitgehende Uebereinstimmung der Neubildungsprodukte mit den Gebilden der normalen Epidermis

zeigt; drittens sind derartige Wucherungen der Epidermis, wie man sie in den Grenzpartien der Carcinome findet, in der Regel nur von beschränkter Ausdehnung und zerfallen häufig beim weiteren Wachstum des Carcinoms dem Untergang. Dass solche reaktiv-entzündlichen und hyperplastischen Wucherungen freilich eine beginnende krebsige Entartung an der angrenzenden normalen Epidermis vortäuschen, das ist begreiflich; genauere Untersuchungen ermöglichen hier aber in der Regel eine Unterscheidung.

Wenn wir uns die Frage vorlegen, ob denn überhaupt in der nächsten Umgebung eines Carcinoms niemals eine krebsige Entartung der angrenzenden Epidermis zu bemerken sei, so möchten wir das auf Grund unserer Untersuchungen dahin entscheiden, dass allerdings in seltenen Fällen eine „krebsige Entartung“ zu bemerken ist, nämlich dann, wenn noch nicht der ganze zur Krebserkrankung disponierte Bezirk der Epidermis in die atypische Wucherung gewissermassen aufgegangen ist, wenn also das Carcinom an einzelnen Stellen noch in seiner Entwicklung angetroffen wird. Ist aber die betreffende örtliche Disposition, wenn ich so sagen darf, erschöpft, ist das Carcinom einmal entstanden, dann erfolgt das Wachstum nur „aus sich heraus“, und eine Anregung der benachbarten Epidermis zu gleichartiger Wucherung erfolgt nicht, auch nicht bei inniger Berührung und Durchwachsung von Krebsepithel und normalem Epithel.

Die in neuerer Zeit so häufig aufgeworfene Frage, ob das Krebsepithel auch in normales, nicht

infiltriertes oder wucherndes Stroma einzuwachsen im Stande sei, möchten wir auf Grund unserer Studien dahin entscheiden, dass allerdings häufiger Krebsgewebe in infiltriertem Bindegewebe angetroffen wird als in unverändertem. Aber es ist die Infiltration in der Regel erst die Folge der Krebsinvasion; sie stellt die Reaktion des Stromas gegenüber den Krebszellen dar. Andererseits kann man an geeigneten Stellen auch Carcinomzellen in noch unverändertem Bindegewebe liegen sehen.

Einen interessanten Nebenbefund, der sich bei unseren Studien ergab, möchte ich schliesslich noch erwähnen. Es handelt sich dabei um eigenartige hyaline oder homogene Körper, welche als rundliche ovale, längliche, gewundene, variköse oder oft sehr abenteuerlich gestaltete Einschlüsse in Krebszapfen vorkommen. Diese Einschlüsse entstehen aus Resten des kollagenen-Bindegewebes, welche in den Bereich der Krebskörper aufgenommen werden. Man muss überhaupt mehr, als es bisher geschehen ist, mit der Thatsache rechnen, dass bei dem infiltrativen und plexiformen Wachstum der Krebszapfen das Bindegewebe vielfach umwachsen und zwischen das Wurzelwerk der Carcinomzapfen gefasst wird. Durch allseitiges Umwachsen kann eine Stromainsel ganz in den Bereich eines Krebszapfens aufgenommen werden; sie liegt dann in der Regel inmitten eines grösseren verzweigten Krebszapfens, zerfällt hier langsam unter reichlicher Leucocytenbeteiligung und, da sich die anliegenden Krebszellen gerne um den Zerfallsherd schichten, sieht es aus, als ob eine grosse Epithelperle zerfallen und von

Leucocyten besetzt sei. Das kommt ja wohl auch vor, aber häufig handelt es sich vis-à-vis von solchen Bildern um zerfallende, in das Maschenwerk der Krebszapfen gewissermassen eingesargte Stromainseln. Aber auch sonst entstehen, wie gesagt, durch das infiltrierende Wachstum der Carcinomzellen, durch das Einwachsen derselben in die Spalten des kollagenen Bindegewebes und durch Auflösung des letzteren (Zersprengung der kollagenen Fasern, Zerfall derselben in Bruchstücke, Quellung etc.) sehr eigenartige Einschlüsse, die für die Phantasie der Parasitenschwärmer ein geeignetes Objekt sind.

Es mag aus den vorhergehenden Untersuchungen ersehen werden, mit welchen Schwierigkeiten die Studien über Histogenese und Wachstum der Carcinome zu kämpfen haben, und dass sehr häufig ein primäres Tiefenwachstum des normalen Epithels durch sekundäres Zusammentreffen und Zusammenwachsen von krebsigem und normalem Epithel vorgetäuscht wird. Aber bei Berücksichtigung aller Schwierigkeiten und möglichen Irrtümer kommen doch Fälle vor, welche nicht anders als im Sinne eines primären aus der Continuität scheinbar normaler organischer Verbindungen heraus erfolgenden Tiefenwachstums des Epithels gedeutet werden können, es sind aber solche beweisende Bilder überaus selten und sie können eigentlich nur an ganz kleinen Carcinomen gewonnen werden und vor allem an solchen, die noch nicht nach aussen offen, also ulceriert sind.

Am Schlusse meiner Arbeit erfülle ich noch die angenehme Pflicht, Herrn Geheim-Rat Professor *v. Rindfleisch* für die gütige Übernahme des Referats, sowie Herrn Privatdozenten Dr. *Borst* für die freundliche Überweisung des Themas und die liebenswürdige und bereitwillige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1. *Ribbert*, Beiträge zur Histogenese des Carcinoms. Virch. Arch. Bd. 135.
2. *Liebert*, Zur Frage des peripheren Wachstums der Carcinome. Beitrag zur klinischen Chirurgie 29. Bd
3. *Ribbert*, Carcinom und Tubukulose. Münch. med. Wochsch. 1894.
4. *Hauser*, Beitrag zur Histogenese des Krebses. Virch. Archiv, Band 138.
5 *Ribbert*, Ueber die Entstehung der Geschwülste. Deutsche med. Wochenschrift, 1895.
6. *Ribbert*, Weitere Beobachtungen über die Histogenese des Carcinoms. Centralblatt f. pathol. Anat., Bd. 5.
7. *Ribbert*, Ueber die Histogenese und das Wachstum des Carcinoms. Virch. Arch. 141. Bd.
8. *Hauser*, Nochmals über Ribbert's Theorie v. d. Histogenese des Carcinoms. Virch. Arch. Bd. 141.
9. *Biedermann*, Ueber einige papillär gebaute Tumoren der Haut. Zürich, I.-D. 1895
10. *Hauser*, Beitrag zur Histogenese des Plattenepithelkrebses und zur Lehre vom regiomären Recidiv Thierschs. Zieglers Beiträge, Bd. 22.
11. *Notthafft*, Ueber Entstehung der Carcinome. Deutsche med. Wochschr. 96.
12. *Karg*, Ueber das Carcinom. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, Band 34.
13. *Tillmanns*, Aetiologie und Histogenese d. Carcinoms. Arch. f. klin. Chir. Bd. 50.
14. *Birch-Hirschfeld*, Lehrbuch d. pathol. Anatomie.

15. *Ziegler,* Lehrbuch der Pathologie.
16. *Schmaus,* Grundriss d. Pathologie.
17. *Lubarsch-Ostertag,* Ergebnisse der allg. Pathologie, Bd. 2.
18 *Hansemann,* Ueber die Anaplasie der Geschwulstzellen und die assymetrische Mitose. Vtrch. Arch., Bd. 129.
19. *Galeotti,* Beitrag zum Studium des Chromatins in d. Epithelzellen d. Carcinoms. Zieglers Beiträge, Bd. 14.
20. *Jenny,* Beiträge z. Lehre d. Carcinoms. Arch. f. klin. Chir. Band 51.
21. *Landsberg*, Die Verhornung in Cancroiden. Berlin I.-D. 1895.
22. *Heidemann,* Ueber Bedeutung und Entstehung d. kleinzelligen Infiltration bei Carcinomen. Virch. Arch., Bd. 29.
23. *Hansemann*, Das Krebsstroma u. die Grawitz'sche Theorie d. Schlummerzellen. Virch. Arch., Bd. 133.
24. *Heidemann,* Die Entstehung d. zelligen Infiltration bösartiger Tumoren. Virch. Arch. Bd. 137.
25. *Aschoff.* Ueber die Geschwülste Lubarsch-Ostertag, Bd. 5.
26. *Lohmer,* Ueber das Wachstum d. Haut- u. Schleimhautcarcinome. Zieglers Beiträge, Bd. 28.

Lebenslauf.

Ich, Bernhard Gutmann, bayerischer Staatsangehörigkeit, bin am 31. Juli 1879 zu Niederwerrn als Sohn des Handelsmanns Sigmund Gutmann geboren. Nach Besuch der Volksschule in Niederwerrn und des Gymnasiums zu Schweinfurt erwarb ich mir am 15. Juli 1897 daselbst das Reifezeugnis und bezog Oktober 1897 die Universität zu Würzburg. Nachdem ich hier die ärztliche Vorprüfung im Juli 1899 bestanden hatte, studierte ich im darauffolgenden Wintersemester in München, dann von Ostern 1900 bis Ostern 1901 zwei Semester in Berlin, und kehrte dann nach Würzburg zurück, wo ich mich der ärztlichen Staatsprüfung unterzog und am 30. Juni 1902 als Arzt approbiert wurde. Vorstehende Dissertation habe ich unter der Leitung des Herrn Privatdozenten Dr. Max *Borst* verfasst.